

(19)

JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **07188059 A**

(43) Date of publication of application: **25.07.95**

(51) Int. Cl

A61K 47/32

(21) Application number: **05335248**

(22) Date of filing: **28.12.93**

(71) Applicant: **ROHTO PHARMACEUT CO LTD**

(72) Inventor: **YASUI TETSUSHI
AZUMA SEIJI**

(54) THERAPEUTIC AGENT FOR PERIODONTOSIS

(57) Abstract:

PURPOSE: To obtain a therapeutic agent tackily staying at administered sites for a long time when applied to periodontal pockets or sites affected by periodontosis, thus presenting sustained therapeutic effect, comprising a specific aliphatic polyester, non-aqueous solvent and medicime effective for periodontosis.

CONSTITUTION: This therapeutic agent comprises a solid aliphatic polyester ≥ 5000 (pref. 5000-20000) in weight-average molecular weight (pref. polylactic acid, polyglycolic acid, or lactic acid-glycolic acid copolymer), a non-aqueous solvent (pref. triethyl citrate or triacetin) and a medicine effective for periodontosis (pref. germicide,

antibacterial agent, anti-inflammatory agent, hemostatic agent, plaque decomposition agent, blood circulation promoter, enzyme inhibitor, local anesthetic agent or antihistaminic agent).

COPYRIGHT: (C)1995,JPO

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平7-188059

(43)公開日 平成7年(1995)7月25日

(51)Int.Cl.⁸
A 61 K 47/32

識別記号 庁内整理番号
ACK C

F I

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数4 O.L (全5頁)

(21)出願番号 特願平5-335248

(22)出願日 平成5年(1993)12月28日

(71)出願人 000115991
ロート製薬株式会社
大阪府大阪市生野区巽西1丁目8番1号
(72)発明者 安井 哲史
大阪府高槻市紺屋町8-16 メゾンリュミ
エール202
(72)発明者 東 清次
奈良県五條市靈安寺1987
(74)代理人 弁理士 田村 恒生 (外1名)

(54)【発明の名称】 齒周病治療剤

(57)【要約】

【目的】 新規歯周病治療剤を提供する。

【構成】 脂肪族ポリエステル、非水溶媒及び歯周病に有効な薬物から構成されるゲル状歯周病治療剤であって、脂肪族ポリエステルが固形状かつ重量平均分子量5,000以上のものであることを特徴とする歯周病治療剤は生体消失性を有し、かつ長時間歯周ポケットに粘着滞留する、持続的治療効果を発揮する治療剤である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 脂肪族ポリエステル、非水溶媒及び歯周病に有効な薬物から構成されるゲル状歯周病治療剤であって、脂肪族ポリエステルが固形状かつ重量平均分子量5,000以上のものであることを特徴とする歯周病治療剤。

【請求項2】 脂肪族ポリエステルがポリ乳酸、ポリグリコール酸または乳酸-グリコール酸共重合体から1種または複数選択されることを特徴とする請求項1の歯周病治療剤。

【請求項3】 非水溶媒がクエン酸トリエチルまたはトリアセチンであることを特徴とする請求項1の歯周病治療剤。

【請求項4】 歯周病に有効な薬物が殺菌剤、抗菌剤、抗炎症剤、止血剤、plaquer溶解剤、血行促進剤、酵素阻害剤、局所麻酔剤または抗ヒスタミン剤から選択される1種または複数の成分である請求項1の歯周病治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は生体消失性を有するゲル状の歯周病治療剤に関し、更に詳細には歯周ポケットまたは歯周疾患部位に適用したとき、長時間投与部位に粘着滞留し、持続的に治療効果を発揮する歯周病治療剤に関するものである。

【従来の技術】

【0002】歯周病の薬物療法を効果的に行うためには、歯周部位に薬物を長時間にわたって作用させることが必要とされ、近年では、歯周部位に直接投与して用いる徐放性歯周病治療剤の開発が積極的に進められている。徐放性歯周病治療剤の場合、当然のこととして、製剤からの薬物の放出は治療に適した速度で長時間制御できることが重要となるが、確実な治療効果を発揮するためには、薬物放出制御に加えて製剤そのものの局所滞留性が優れていなければならない。この両機能が備わっていないと確実な治療効果は期待できない。

【0003】一方、臨床の場における観点から治療剤の有用性を見ると、製剤は歯周部位に容易に投与できる形態であること、さらには、生体内で消失する特性を有し、製剤投与後に製剤そのものを取り除く必要がない特性を有することが要求されている。従って、製剤の形態としては、歯科用シリンジ等を用いることによって容易に投与できるゲル状あるいはペースト状の製剤であることが好ましく、その組成は、生体内で徐々に消失する生体消失性の基剤から構成されることが望ましい。

【0004】生体消失性の特性を有する基剤として、ポリ乳酸、ポリグリコール酸、乳酸-グリコール酸共重合体がある。これら3つの脂肪族ポリエステルは、外科手術用の縫合糸として実際の医療分野にも適用され、安全性も確立しており、また、徐放化基剤としての応用も検

討されている。しかしながら、これら3つの脂肪族ポリエステルは固形状かつ高分子量であるため、これらの脂肪族ポリエステルを用いた製剤は固形剤であるか、あるいは固形状の粒子に加工した後、何らかの媒体に懸濁させた剤形に限られていた。従って、これら固形状の脂肪族ポリエステルそのものをゲル状に調製した製剤、更にはこのゲル製剤を徐放化あるいは歯周病治療剤として応用した例は存在しない。

【0005】一方、ペースト状の生体消失性高分子としては、上記の3つの脂肪族ポリエステルと組成は異なるが、例えば、特開平1-96139号に開示されている乳酸-バレロラクトン共重合体がある。また、これを基剤とした歯周ポケット注入剤が特開平4-99725号等に報告されている。しかしながら、この共重合体をペースト状として合成するには分子量が5,000以下に限定されるため、基剤自身の分解時間が速く、長時間にわたって薬物放出を制御できなかった。更に、水溶液中では基剤の粘着性がなくなるため、歯周部位に適用した場合、歯肉溝滲出液によって脱離する危険性があり、局所滞留性も十分であるとは言えないものであった。

【発明が解決しようとする課題】

【0006】本発明の目的は、生体消失性を有し、長時間歯周ポケットまたは歯周疾患部位に粘着滞留し、持続的に治療効果を発揮する有用な歯周病治療剤を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0007】本発明者らは、前記課題を解決するため、固形状のポリ乳酸、ポリグリコール酸及び乳酸-グリコール酸共重合体の脂肪族ポリエステルを用いてゲル状とし、長時間投与部位に粘着滞留することにより持続的に効果を発揮する歯周病治療剤を開発することを目的として銳意研究を重ねた。その結果、固形状かつ重量平均分子量5,000以上の脂肪族ポリエステルをグリセリン脂肪酸エステルあるいは高級アルコール脂肪酸エステル等の非水溶媒に溶解させることにより、上記の目的が達成されることを見い出し、本発明を完成するに至った。

【0008】即ち、本発明は、脂肪族ポリエステル、非水溶媒及び歯周病に有効な薬物から構成されるゲル状歯周病治療剤であって、脂肪族ポリエステルが固形状かつ重量平均分子量5,000以上のものであることを特徴とする歯周病治療剤を提供するものである。

【0009】本発明において、用いられる脂肪族ポリエステルはポリ乳酸、ポリグリコール酸及び乳酸-グリコール酸共重合体である。これらはペースト状の生体消失性高分子を基剤とした製剤よりも持続性を得るために、固形状かつ重量平均分子量が5,000以上である必要がある。ただし、歯周ポケットへの投与の簡便さ、あるいはポケット内の滞留性を高める点から重量平均分子量として5,000~20,000程度のものが好ましい。また、いずれの脂肪族ポリエステルにおいても、配

含量は本発明の製剤全体に対して1～50重量%の範囲とすることができます、特に10～30重量%であることが好ましい。

【0010】脂肪族ポリエステルを溶解させる非水溶媒は、クエン酸トリエチルまたはトリアセチンが最も好ましい溶媒であるが、両者と均一に混合する別の溶媒を加えることも可能である。混合可能な溶媒の例としては、プロピレングリコール、エチレングリコールモノブチルエーテル等の多価アルコール、アジピン酸ジイソプロピル、イソステアリン酸イソセチル、イソステアリン酸イソプロピル、オレイン酸オクチルドデシル、セバシン酸ジイソプロピル、乳酸オクチルドデシル、パルミチン酸イソステアリル、ミリスチン酸イソステアリル、ミリスチン酸オクチルドデシルなどの高級アルコール脂肪酸エステル、トリオクタン酸グリセリル、トリ(カプリル・カプリン酸)グリセリル等のグリセリン脂肪酸エステル、イソステアリン酸ジグリセリル、オレイン酸ジグリセリル、オレイン酸テトラグリセリル等のポリグリセリン酸脂肪酸エステルを挙げることができる。非水溶媒の使用量は本発明の製剤全体に対して1～99重量%とすることができます、特に60～80重量%であることが好ましい。

【0011】本発明の歯周病治療剤に配合し得る有効成分は、歯周病の予防あるいは治療に有効な物質であればいずれであっても良い。特に望ましい成分としては、クロルヘキシジン、プロティン銀、ヨードグリセリン、フェノール、塩化ベンザルコニウム、塩化セチルピリジニウム等の殺菌作用を有する薬物、スバルフロキサシン、オフロキサシン、アンピシリン、テトラサイクリン、ベンジルペニシリン、クリンダマイシン、セファレキシン、エリスロマイシン、クロラムフェニコール、硫酸フラジオマイシン等の抗菌作用を有する薬物、イブプロフェン、インドメタシン、ケトプロフェン、メフェネム酸、アンチピリン、塩酸チアラミド、デキサメタゾン、プロスタグラジン等の抗炎症作用を有する物質、デキストラナーゼ、プロテアーゼ、アミラーゼ等のプロテーゼ溶解作用を有する物質、塩酸テトラカイン、アミノ安息香酸エチル等の局所麻酔作用を有する物質、マレイン酸クロルフェニラミン、ジフェンヒドラミン等の抗ヒスタミン剤及びトラネキサム酸等の止血剤を挙げができる。配合する有効成分の数は治療が適切に行われるように出放コントロールするために1種類が理想であるが、場合によっては2種類以上配合することも可能である。また、配合量は薬効の観点から、配合する薬物によって適宜変化するものであるが、本発明の製剤全体に対

して、通常0.1～20%程度配合することができる。以下に、本発明の歯周病治療剤の製造方法について説明する。

【0012】本発明の製剤は、固形状かつ重量平均分子量5,000以上の脂肪族ポリエステル、非水溶媒及び歯周病に有効な薬物から構成されればよく、その製造方法は特に限定されるものではないが、例えば、歯周病治療に有効な薬物を特定の非水溶媒に溶解あるいは分散させた後、脂肪族ポリエステルを溶解させて製することができる。調製過程は全て室温で行うことが可能であるが、場合によっては薬物が分解、あるいは失活しない範囲内で加温しても良い。また、必要により、保存剤、pH調整剤、保湿剤、矯味矯臭剤等の添加剤を使用することができる。さらに、必要に応じて殺菌操作を行うことも可能である。

【0013】本発明で使用するポリ乳酸は、B. Eling, S. Gogolewski, and A. J. Pennings, *Polymer*, 23, 1587 (1982)に記載の方法に従って製造できる。乳酸-グリコール酸共重合体は、J. A. Setterstrom, T. R. Tice, W. E. Meyers, J. W. Vincent, and G. C. Battistone, *Polym. Mater. Sci. Eng.*, 53, 620 (1985)に記載の方法に従って製造できる。ポリグリコール酸は、Gildingらの方法 (D. K. Gilding, A. M. Read, *Polymer*, 20, 1459 (1979))に従って製造することができる。

【0014】歯周ポケットへの投与は、例えば、シリジ等に充填して行うことが好ましく、これにより患部への適用が更に容易に行われる。用量は、患者の症状、年令等により一概に言えないが、通常、1回1歯あたり本製剤を約0.05g投与する。また、本発明の製剤は歯周病の治療に限らず、他の局所疾患、例えば、眼治療等にも適用可能なものである。以下、実施例、試験例を挙げて本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

【実施例】

【0015】実施例1

塩酸ミノサイクリン4部をクエン酸トリエチル160部に分散させた後、これにポリ乳酸（分子量5,000、和光純薬製）40部を加え、十分に攪拌した。その結果、ポリ乳酸は完全に溶解し、ゲル製剤が得られた。

【0016】実施例2～12

表1に示すポリ乳酸（和光純薬製）、乳酸-グリコール酸共重合体（和光純薬製）及びポリグリコール酸について実施例1と同様の操作を行い、ゲル製剤を得た。

【表1】

| 実施例 の 番号 | モル組成比 | | 直鎖平均分子量 | 固有粘度 dl/g | 軟化点 ℃ |
|----------------|-------|--------|---------|--------------|----------|
| | 乳酸 | グリコール酸 | | | |
| 1 | 100 | 0 | 5,000 | 0.075~0.095 | 40~56 |
| 2 | 100 | 0 | 10,000 | 0.115~0.135 | 45~80 |
| 3 | 100 | 0 | 20,000 | 0.180~0.200 | 53~68 |
| 4 | 75 | 25 | 5,000 | 0.080~0.100 | 41~56 |
| 5 | 75 | 25 | 10,000 | 0.120~0.140 | 48~63 |
| 6 | 75 | 25 | 20,000 | 0.185~0.205 | 61~76 |
| 7 | 50 | 50 | 5,000 | 0.085~0.105 | 45~60 |
| 8 | 50 | 50 | 10,000 | 0.145~0.165 | 52~67 |
| 9 | 50 | 50 | 20,000 | 0.190~0.210 | 64~79 |
| 10 | 0 | 100 | 5,000 | - | - |
| 11 | 0 | 100 | 10,000 | - | - |
| 12 | 0 | 100 | 20,000 | - | - |

【0017】実施例13

実施例1～12においてクエン酸トリエチルの変わりにトリアセチン160部を用いた以外は同様の操作を行った。その結果、ポリ乳酸、乳酸-グリコール酸共重合体及びポリグリコール酸はそれぞれ完全に溶解し、ゲル製剤が得られた。

【0018】実施例14

クロラムフェニコール4部及びグリセリン脂肪酸エステル10部をトリアセチン160部に分散させた後、これにポリ乳酸160部（分子量10,000、和光純薬製）を加え、十分に攪拌した。その結果、ポリ乳酸は完全に溶解し、グリセリン脂肪酸エステルが均一に分散したゲル製剤が得られた。

【0019】比較例1

実施例1においてクエン酸トリエチルの変わりにプロピレングリコール160部を用いた以外は同様の操作を行った。その結果、ポリ乳酸はほとんど溶解せず、ゲル製剤を得ることはできなかった。

【0020】比較例2

ペースト状の生体分解性高分子である乳酸-(δ)バレオラクトン共重合体（乳酸： δ -バレオラクトン=50:50、分子量2,500）（多木化学製）100部を30～40℃に加温した後、塩酸ミノサイクリン2部を混合し、塩酸ミノサイクリンが分散したゲル製剤を調製した。

【0021】試験例1 粘着性試験

実施例9で得られたゲル製剤をリン酸緩衝液(50 mM pH 7.5)に浸した後、フィンガータック法（製剤約0.5 gを親指にとり、中指とすり合わせる）による粘着性の評価を行った。比較例2で得られた製剤についても同様の操作を行い、評価した。

結果：本発明の製剤は徐々に粘着性が生じ、その後、指

20 と指が強固に結合した。一方、比較例2で得られた製剤は時間の経過とともに粘着性がなくなり、その後、指から脱離した。本発明の製剤は優れた粘着性を有することが認められた。

【0022】試験例2 刺激性試験

実施例9で得られたゲル製剤をシリンジに充填し、これをヒトの歯周ポケットに投与した。一方、対照として実施例9においてクエン酸トリエチルの変わりに塩化メチレンを用いた以外は同様の操作を行って得たゲル製剤を上記と同様にシリンジ充填した後、歯周ポケットに投与した。結果：対照とした製剤は、投与とほぼ同時に患部が刺激され、必要量投与することは不可能であったが、本発明の製剤は歯周ポケットに簡単に投与でき、ポケット内全体を容易に充填することができた。これは、本発明の製剤は刺激性がないことを示すものである。

【0023】試験例3 持続性試験

第十改正日本薬局方の溶出試験（パドル法）に従い、試験液として37℃のリン酸緩衝液(pH7.5)900 mlを用いて、回転数50 rpmの条件下で、実施例7及び実施例9で得られたゲル製剤について薬物の溶出を評価した。同時に比較例2で得られたゲル製剤についても同様の方法で薬物の溶出を評価した。結果：図1に結果を示す。図1から明らかのように本発明の製剤の方が対照製剤よりも薬物放出速度が遅いことがわかる。これは、固形状の脂肪族ポリエステルをゲル状に製した本発明の製剤の方が、ペースト状の生体分解性高分子を基剤とした製剤よりも持続性が得られる事を示すものである。

試験例4 持続性試験

内径30mm（表面積7.1cm²）、深さ2mmの金属セルに、実施例9及び比較例2で得られたゲル製剤を約0.5g秤取し、50 50mMリン酸緩衝液(pH7.5)900ml中に沈めた。これを37℃

に設定したインキュベーターに入れて静置し、非搅拌条件における溶出性を評価した。

結果：図2に非搅拌条件における溶出性の結果を示す。このグラフは、本発明の製剤の方が対照製剤よりも初期の溶出が制御されており、持続性に関しても優れていることを示している。また、基剤の種類、分子量等を変更することにより、長時間にわたって、有効成分を適切なコントロール下で放出できることを示すものである。

【発明の効果】

【0024】本発明の製剤は歯周ポケットあるいは歯周

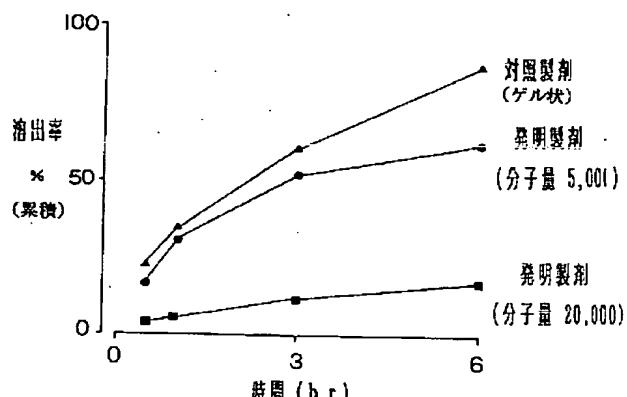
疾患部位に容易に適用することができ、しかも粘着滞留性、持続性かつ操作性に優れた有用な歯周病治療剤を提供することができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】 本発明の製剤及び対照製剤の溶出試験における経過時間と薬物累積溶出率との関係を示すグラフである。

【図2】 本発明の製剤及び対照製剤の非搅拌条件における長期溶出試験の経過時間と薬物累積溶出率との関係を示すグラフである。

【図1】



【図2】

